



## Vankomisine Dirençli *Enterococcus faecium*: Kısa Bir Derleme

### Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: A Brief Review

Hatice Hale Gümüş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

#### ABSTRACT

Morbidity and mortality associated with antimicrobial resistance is a global public health problem. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, which is frequently seen in healthcare-associated infections, is a Gram-positive cocci that the World Health Organization has given high priority on its list of priority pathogens with antimicrobial resistance. Recently, the rate of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolation in invasive infections has been reported as 15.8% in Turkey. The main mechanism of resistance to vancomycin is alteration of the *D-alanyl-D-alanine* terminal molecule in the target region, and decreased affinity for the antibiotic. The *van* gene responsible for vancomycin resistance is either chromosomally encoded or acquired by mobile genetic elements such as plasmid and transposon. The main mechanism of its spread is that mobile genetic elements can be transferred within the same species or between different bacteria like *Staphylococcus aureus*. In this review, data, extracted by PubMed and Web of Science Databases searching with the terms "Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*", "Vancomycin resistance mechanisms", "vancomycin resistance in Gram-positive cocci" is summarized and briefly discussed with recommendations.

**Keywords:** Antimicrobial resistance, vancomycin resistance, *E. faecium*, *vanA*, *vanB*

#### ÖZET

Antimikrobiyal direnç ile ilişkili morbidite ve mortalite küresel bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda sık olarak görülen vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*, Dünya Sağlık Örgütü'nün antimikrobiyal direnci olan öncelikli patojenler listesinde yüksek öncelik verdiği bir Gram pozitif koktur. Son zamanlarda Türkiye'de invaziv enfeksiyonlarda vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* izolasyon oranı %15.8 bildirilmiştir. Vankomisine direncin ana mekanizması, hedef bölgedeki *D-alanyl-D-alanine* terminal molekülünün değişmesi ve ilacın affinitesinin azalmasıdır. Vankomisin direncinden sorumlu olan *van* geni ya kromozomal olarak kodlanır ya da plazmid ve transpozon gibi mobil genetik elementler ile kazanılmaktadır. Yayılımındaki ana mekanizma, mobil genetik elemanların aynı tür içinde veya *Staphylococcus aureus* gibi farklı bakteriler arasında transfer edilebilmeleridir. Bu derlemede PubMed ve Web of Science veritabanlarında "Vankomisin-dirençli *Enterococcus faecium*", "Vankomisin direnç mekanizmaları", "Gram pozitif koklarda vankomisin direnci" terimleri ile arama yapılarak elde edilen literatür verileri özetlenmiş ve önerilerle birlikte kısaca tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Antimikrobiyal direnç, vankomisin direnci, *E. faecium*, *vanA*, *vanB*

#### Giriş

Enterokokların kökenleri yaklaşık 400 milyon yıl öncesine, ilk kara hayvanlarının ortaya çıkışına kadar izlenebilmektedir. Atasal enterokoklar yüksek konsantrasyonlarda safra asitlerini tolere edebildiğinden ve karbonhidrat metabolizması da dahil sahip olduğu çeşitli genlerden dolayı, enterokokların ilk karasal hayvanların gastrointestinal kanalındaki sudan ortaya çıkmış olabilecekleri düşünülmektedir. Bu yeni ortamda hayatta kalabilmek için yüksek sıcaklıklara ve yüksek tuz konsantrasyonlarına tolerans, çeşitli kimyasal dezenfektanlara karşı direnç gibi, sağlam bir adaptasyon yeteneği geliştirmişlerdir<sup>1</sup>. Bu özellikler, enterokokların insan gastrointestinal sistemini kolonize edebilmesini ve modern hastane ortamında hayatta kalmasını sağlamıştır. Antibiyotik çağının başlaması ve hem klinik uygulamada, hem hayvancılıkta, hem de tarımda antibiyotiklerin yaygın şekilde kullanılması, özellikle ilaç direnci ile ilgili olarak enterokokların evrimsel yörüngesini şekillendirmiştir.



Fırsatçı patojenler olarak bilinen enterokoklar, günümüzde nozokomiyal enfeksiyonların önde gelen nedeni olarak kabul edilmektedir. *Enterococcus* genusunda bugüne kadar elliden fazla tür tanımlanmış olmasına rağmen, insan enfeksiyonlarının çoğundan *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ve *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) sorumludur<sup>2</sup>. *E. faecalis* en patojenik türdür, ancak *E. faecium* genel olarak antimikrobiallere karşı daha dirençli olduğu için artan bir öneme sahiptir. Genellikle, kateterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi, endokardit, neonatal sepsis, cerrahi ve yanık yarası enfeksiyonları ve daha nadiren menenjit gibi hastane kaynaklı enfeksiyonlarda rol oynamaktadırlar<sup>3</sup>.

Vankomisin glikopeptid grubu antibiyotikler sınıfından olup, hayatı tehdit eden ve çok ilaca dirençli Gram pozitif kokların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde son çare ilaç olarak kullanılmaktadır. Vankomisin, etkisini Gram pozitif bakterilerde peptidoglikan (PG) öncülerinin D-alanil-D-alanin dipeptit terminaline bağlanarak göstermektedir. Hedef molekülüne bağlandığında, çapraz bağlanmanın son aşamalarında substratı transpeptidasyon ve transglikozilasyon reaksiyonlarından ayırarak bakteri hücre duvarının PG tabakasının sentezini inhibe ederler. Sonuçta, hücre duvarı bütünlüğü bozulur ve bakterisidal etkinlikleri ortaya çıkar<sup>4</sup>.

Gram pozitif koklarda vankomisin direnci ilk kez, plazmid aracılı mekanizma ile *E. faecium* suşunda 1987'de bildirilmiştir. Gram pozitif bakterilerin vankomisine direnci genellikle PG prekürsörünün yeniden programlanması (terminal aminoasit olan D-alanin yerine D-laktat veya D-serin gelmesi) sonucu hücresel hedefe affinitenin azalması ile ortaya çıkmaktadır<sup>5</sup>.

Nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak önemi giderek artan vankomisine dirençli *E. faecium* (VRE<sub>fm</sub>) ile ilgili olan bu derlemede PubMed ve Web of Science veritabanlarında "Vankomisin-dirençli *Enterococcus faecium*", "Vankomisin direnç mekanizmaları", "Gram pozitif koklarda vankomisin direnci" terimleri ile arama yapılarak elde edilen literatür verileri özetlenmiş ve önerilerle birlikte kısaca tartışılmıştır.

## Antimikrobiyal Direnç

Enterokoklar, diğer Gram pozitif kokların (stafilokoklar ve streptokoklar gibi) tedavisinde yaygın olarak kullanılan fusidik asit, sefalosporinler, düşük düzeyde aminoglikozidler, makrolidler, sulfanamidler gibi birçok antibiyotiğe doğal dirençlidir. *E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* farklı olarak klindamisin ve kinopristin-dalfopristine de doğal dirençlidir. Ayrıca, *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus* vankomisine de intrinsik olarak dirençlidir<sup>6</sup>. Enterokoklarda intrinsik olarak düşük düzey gentamisin direnci olması, rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) varlığının araştırılmasını gerektirmektedir. Eğer izolat YDGD negatif ve aynı zamanda penisilinler veya glikopeptidlere duyarlı ise ilişkili enfeksiyonların tedavisinde aminoglikozidler ile kombine kullanılmaları durumunda sinerjik aktivite beklenmektedir. Ülkemizde VRE laboratuvar tanısı Avrupa standartlarına göre minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) >4 mg/L olarak tanımlanmaktadır<sup>7</sup>.

## Vankomisine Direnç Mekanizmaları

Enterokoklarda, vankomisine karşı ana direnç mekanizması, hedef bölgesine karşılık gelen D-Alanin-D-Alanin terminal molekülünün değişmesi ve ilaca affinitenin azalmasıdır. Vankomisine direnç ilk kez 1986 yılında Avrupa'da *E. faecium* izolatında rapor edilmiştir. O zamandan beri, VRE tüm dünyada giderek yaygınlaşmış ve günümüzde hastanelerde çok ilaca dirençli fırsatçı patojenler arasında yerini almıştır. Yayılımında en baskın olan mekanizma plazmid aracılı vanA ve vanB gen kümelerinin türler arasında dolaşımıdır<sup>8</sup>.

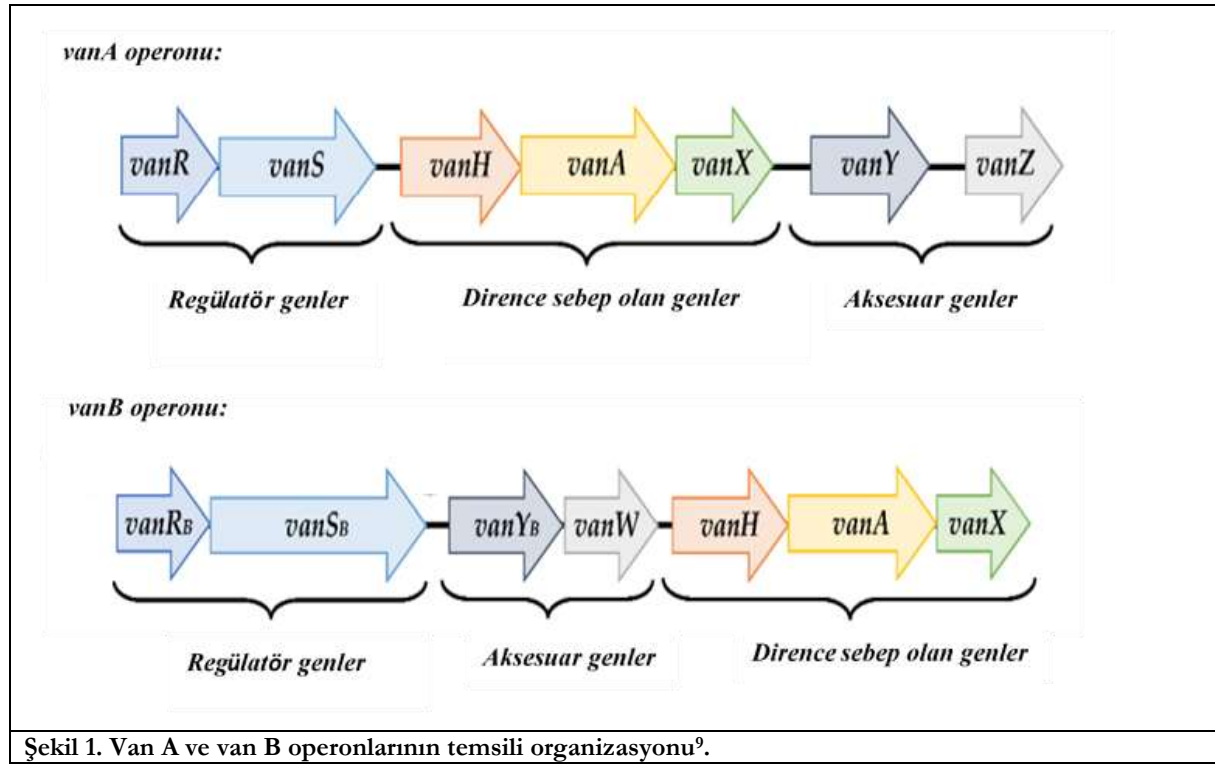
Enterokoklarda vankomisine direnç fenotiplerini (vanA, vanB, vanC, vanD, vanE, vanG, vanL, vanM ve vanN) ligaz kodlayan van geni operonunun organizasyonu belirlemektedir. *E. faecium* suşlarında yüksek düzey vankomisin direncine sebep olan vanA fenotipi, değişken düzeyde dirence sebep olan vanB ve vanM, orta düzey dirence sebep olan vanD, düşük düzeyde dirence sebep olan vanG ve vanN fenotipleri mevcuttur. Bunlardan vanA, vanB ve vanM fenotiplerinde van geni lokasyonu hem kromozomda hem de plazmidde olabilirken, diğerleri sadece kromozomda bulunmaktadır. VanA, vanB, vanG ve vanM fenotiplerinde transkripsiyon vankomisin varlığında indüklenebilirken, diğerlerinde sabittir. VanA, vanB, vanD ve vanM fenotiplerinde peptidoglikan tabakasının terminal ucundaki prekürsör, D-alanil-D-alanin'in

D-alanil-D-laktat'a yeniden modellenmesi söz konusudur. Bu değişim ile, vankomisin moleküler hedefine afinitesinde, dolayısı ile antimikrobiyal aktivitesinde 1000 kat azalma ortaya çıkar. Bu direnç fenotiplerinde aynı zamanda teikoplanin direnci de oluşmaktadır. VanG ve vanN fenotiplerinde ise D-alanil-D-alanin yerine D-alanil-D-serin gelmektedir. Bu durumda ise affinite yedi kat azalmaktadır<sup>5</sup>. *E. faecium* suşlarında en sık tespit edilen direnç mekanizması vanA ve vanB fenotipleridir. Dünya çapında VRE yayılımında en etkili olan faktör plazmid aracılı vanA ve vanB gen kümelerinin türler arasında dolaşımıdır. *E. faecium*, enterokok türleri arasında vankomisin direnciyle ilişkili olan en yaygın türdür. VanA ve vanB operonları ya kromozomal olarak kodlanmış ya da plazmidler aracılığı ile aktarılabilen transpozonlarda bulunur. Bu transpozonlar vanA için Tn1546, vanB için Tn1547 veya Tn1549'dur<sup>8-9</sup>.

Van A tipi dirençten sorumlu olan VanA operonu vanR, vanS, vanH, vanA, vanX, vanY ve vanZ olmak üzere, sırayla çalışan yedi farklı genden oluşmaktadır (Şekil 1): Yedi genin düzenlenmesinden sorumlu olan VanR-VanS iki komponentli regülatör sistem, vanA tarafından üretilen ligaz ile birlikte D-alanin-D-laktat terminalinin oluşumunu destekleyen dehidrogenazı üreten vanH geni, serbest D-alanil-D-alanin ucunu peptidoglikan öncüllerine bağlanmadan önce parçalanmasını sağlayan dipeptidazı üreten VanX geni, VanX hidrolizinden kaçmayı başaran D-alanil-D-alanin dipeptidlerinin kullanıldığı öncülleri hidroliz eden karboksipeptidazı kodlayan VanY geni ve diğer proteinlerin yokluğunda bir şekilde teikoplanin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerini yükselten VanZ geni<sup>9-10</sup>.

VanR-VanS iki komponentli regülatör sisteminde vankomisine maruziyet olmadığında, sensör kinaz olan VanS yanıt düzenleyici olan VanR'yi inhibe etmektedir. Ortamda bir glikopeptid olduğunda VanS, fosforilasyon yoluyla vanR genini aktive etmekte ve dirençten asıl sorumlu olan diğer üç genin (vanH, vanA ve vanX) transkripsiyonunu stimüle etmektedir<sup>9</sup>.

Son yıllarda, bazı *E. faecium* suşlarının vanA operonu taşıyan plazmid bulundurduğu halde, in vitro ortamda fenotipik olarak vankomisine duyarlı görülebildiği bildirilmiştir. Bunun dirençten sorumlu olan vanHAX geninin genetik rearanjman sonucu sessiz kalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yeni bir direnç fenotipi olan bu izolatlar vankomisin değişken vanA+ enterokoklar (*vancomycin variable vanA+ enterocci*) adı verilmiştir. Bu izolatlar ile ilgili temel sıkıntı, vankomisin tedavisinin başarısızlık ile sonuçlanması ve nozokomiyal yayılım riski taşımasıdır. Tespitleri için vanA genini hedef alan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi önerilmektedir<sup>11-12</sup>.



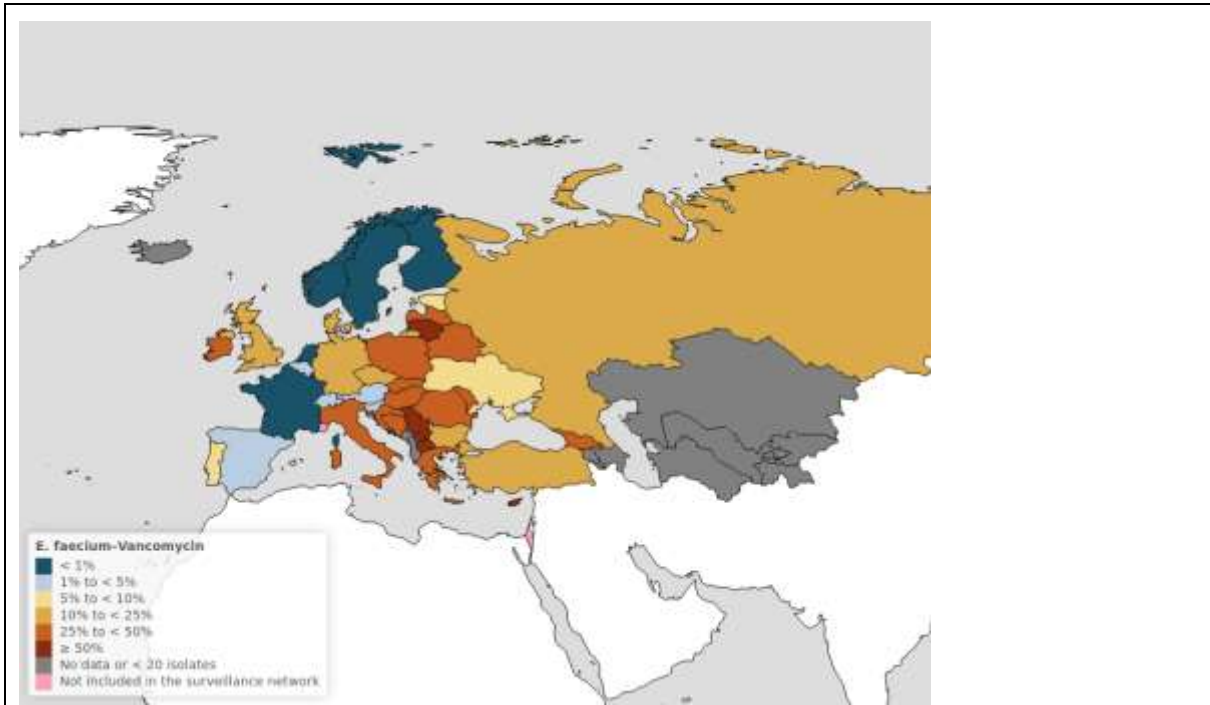
Şekil 1. Van A ve van B operonlarının temsili organizasyonu<sup>9</sup>.

Van B tipi dirençten sorumlu olan VanB operonu vanA operonuna çok benzer (Şekil 1). Farklı olarak VanRB ve vanSB tarafından kodlanan regülatör sistem ve VanZ geni yerine var olan vanW geni içermektedir. VanA operonundaki teikoplanini tanıyan ve vanA direncini indükleyen vanS proteininin aksine, vanB operonundaki vanSB proteini teikoplanini tanıyamamaktadır. Aynı zamanda vanZ proteini de bulunmadığı için vanB tipi dirençte teikoplanine direnç gelişmemektedir<sup>9-10,13</sup>.

## Dünyada ve Ülkemizde Vankomisine Dirençli *Enterococcus faecium*

Avrupa Birliği Ülkeleri'nde invaziv *E. faecium* izolatlarında vankomisin direncinin 2016 yılında %11.6 iken, 2020'de %16.8'e yükseldiği rapor edilmiştir. Toplam 38 ülkenin yedisinde (%18; Finlandiya, Fransa, İzlanda, Hollanda, Norveç, İsveç ve Ukrayna) VRE oranlarının %1'in altında olduğu, 13 ülkede (%34)  $\geq$ %25 ve dört ülkede (%11; Bosna Hersek, Litvanya, Kuzey Makedonya ve Sırbistan)  $\geq$ %50 olduğu bildirilmiştir (Şekil 2). Türkiye'de VRE 2016 yılında %14.6 iken, 2020'de %15.4 olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda ülkemizdeki oranın %15.8 olduğu bildirilmektedir<sup>14-15</sup>.

Dünyada VRE izolatları arasında *E. faecium* türü baskındır ve vanA predominant olarak taşınan direnç genidir. Vankomisin dirençli enterokok prevalansının %1-8.7 aralığında olduğu bildirilen Hindistan'da, yakın zamanlı bir çalışmada enterokok izole edilen (n=250) çeşitli klinik örneklerin %64.8'inde *E. faecium* tespit edilmiş, bunların %25.2'sinde vankomisin direnci bulunmuş ve %87.3'ünün vanA geni taşıdığı rapor edilmiştir. Ayrıca VRE enfeksiyonu olan (n=47) hastaların %70.2'sinin kolonizasyon zemininde geliştiği tespit edilmiştir<sup>16</sup>. Çin'in Şangay bölgesinde 2011'den sonra VRE suşlarında vanM baskın olarak tespit edilirken, Beijing'de vanA geninin daha sık bildirildiğini ve yapılan bir çalışmada 87 VRE izolatının 84'ünün VREfm olduğu, bunların tamamının vanA geni taşıdığı ve %11.9'unun aynı zamanda vanM taşıdığı rapor edilmiştir<sup>17</sup>. Avrupa'da artan VRE izolatlarında *E. faecium* en baskın türdür ve vanB'ye kıyasla vanA genotipi yaygındır<sup>18-19</sup>. Danimarka'da 2005-2014 yılları arasında yürütülen çok merkezli bir çalışmada, 2012'ye kadar yıllık VRE sayısı <50 iken, sonraki yıllarda bu sayının hızla >200 olduğu, total (n=1100) VRE'lerin %97'sinin VREfm olduğu ve bunların %97.6'sının vanA taşıdığı, %3 olan VREfc izolatlarının ise %87.5'inin vanB taşıdığı rapor edilmiştir<sup>20</sup>. Amerika'da sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların %30'unun VRE ve bunların %70'den fazlasının VREfm olduğu bildirilmiştir<sup>21</sup>. VanA tipi direnç Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da baskınken, vanB tipi direnç Avustralya ve Güneydoğu Asya'da daha sık görülür<sup>22</sup>.



Şekil 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa bölgesinde invaziv vankomisine dirençli *E. faecium* izolatlarının dağılımı<sup>15</sup>.

Ankara, Konya ve Karabük'te VRE<sub>fm</sub> klinik izolatlarının direnç mekanizmasını araştıran çalışmalarda sırası ile, 55, 38 ve 47 suşun tamamında vanA tipi direnç fenotipi tespit edildiği, vanB fenotipinin bulunmadığı bildirilmiştir<sup>23-25</sup>. Ankara'da bir başka çalışmada çeşitli kliniklerden izole edilen örneklerin %38'inde VRE<sub>fm</sub> tespit edilmiş ve bunların %79'unda vanA, %21'inde vanB geni tespit edilmiştir<sup>26</sup>. Antalya'da yürütülen benzer bir çalışmada, hematoloji ve onkoloji ünitelerinde VRE<sub>fm</sub> oranı %12.9 bulunmuş ve bunların %92'sinde vanA, geri kalanında vanB tespit edilmiştir<sup>27</sup>. Bir başka çalışmada, Ankara'da yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan toplanan 210 perirektal sürüntü örneğinin %36.1'inde VRE tespit edildiği, bunların %92'sinde vanA, %5'inde hem vanA, hem vanB ve %3'ünde vanB direnç geni bulunduğu bildirilmiştir<sup>28</sup>. İzmir'de pediyatrik hemotoloji ve onkoloji hastalarından (n=120) toplanan rektal sürüntü örneklerinin (n=306) %16.6'sında VRE tespit edilmiştir<sup>29</sup>. Kayseri'de çeşitli kliniklerde yatan süt çocuğu dönemindeki hastaların kan örneklerinde VRE oranı %15.9 olarak bildirilmiştir<sup>30</sup>. Hatay'da yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen 23 VRE<sub>fm</sub> izolatlarının moleküler analizinde suşların tamamında vanA geni tespit edilmiştir<sup>31</sup>.

Ülkeler ve bölgeler arasında VRE<sub>fm</sub> prevalansında ve direnç genotipinde gözlenen farklılıklar antimikrobiyal kullanımı, enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamaları arasındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

### **Vankomisine Dirençli *Enterococcus faecium* Mortalite ve Risk Faktörleri**

Nozokomiyal VRE enfeksiyonları, hastalarda kolonizasyonu invaziv enfeksiyonun takip ettiği endojen yol ile veya sağlık çalışanları, kontamine aletler ve cansız yüzeylerle temas yoluyla bulaşarak eksojen olarak gelişebilmektedir. Enterokokal kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), %50'ye varan ölüm oranları ile sonuçlanmaktadır. Vankomisin direnci, enterokokal KDE'li hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin bağımsız bir belirteci olarak kabul görmektedir. Persistan VRE bakteriyemisinin üzerinde fikir birliğine varılmış bir tanımı olmamasına rağmen, çok sayıda çalışma, eliminasyonu için dört gün veya daha uzun süre gereken KDE'lerin bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda yayınlanan prospektif bir gözlemsel çalışmada *E. faecium* bakteriyemili hastalarda indeks kültüründen sonraki dört gün içinde mikrobiyolojik eliminasyonun olmamasının mortalitenin en güçlü belirleyicisi olduğu gösterilmiştir<sup>32-34</sup>.

İnvaziv VRE enfeksiyonlarına önemli ölçüde katkıda bulunan ve mortaliteye de etkisi olan; hastanede yatış öyküsünün olması, yenidoğan yoğun bakım ünitesi, geriatri, yoğun bakım ünitesi gibi hospitalizasyon ünitesinin çeşidi, transplantasyon, hemodiyaliz, malignensiler gibi komorbiditeler, invaziv prosedürler, immun supresyon ve kortikosteroid, antineoplastik veya antibiyotik tedavisi gibi medikasyon öz geçmişi ve benzeri çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. İnvaziv VRE enfeksiyonlarında mortalite oranının, vankomisine duyarlı enterokok suşları ile gelişen bakteriyemilere göre, özellikle uygunsuz antimikrobiyal kullanımı ve hastalığın daha ağır seyirli olması ile ilişkili olarak, oldukça yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (%36-65'e karşılık %13-27). Ek olarak, invaziv VRE enfeksiyonlarının tedavisi için günlük maliyetin vankomisine duyarlı enterokok enfeksiyonu tedavisinden yaklaşık üç kat fazla olduğu bildirilmiştir. Belirli genotiplerin hastaneler arası ve hastane içi yayılımı, vanA genlerinin horizontal transferi, antimikrobiyal kullanımı sonrası seçim baskısı VRE<sub>fm</sub> enfeksiyonlarının artmasına sebep olmaktadır. Hospitalizasyon sürecinde kemoterapi uygulanmasının, üçüncü kuşak sefalosporin veya glikopeptid tedavisinin, profilaktik metranidazol kullanımının invaziv VRE enfeksiyonu gelişmesi için risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. VRE<sub>fm</sub> enfeksiyonlarının vankomisine dirençli *E. faecalis* (VREfs) enfeksiyonlarına göre iki kat daha fazla mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber, altta yatan hastalıklar, yoğun bakım ünitesinde yatış, Charlson Komorbidite İndeksi (*Charlson Comorbidity Index*; CCI), hastalık şiddeti (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi; APACHE) II, Pitt bakteriyemi skoru, Organ Sistem Yetmezliği İndeksi (*Organ System Failure Index*; OSFI) gibi prognostik faktörlere bağlı olarak da mortalite artmaktadır<sup>35-37</sup>. Bir çalışmada, VREfs enfeksiyonları için 30 ve 90 günlük mortalite oranları sırası ile %38.7 ve %47.1 iken, bu oranların VRE<sub>fm</sub> enfeksiyonları için %57.7 ve %69.2 olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak, tedavi için gereken hospitalizasyon süresinin VRE<sub>fm</sub> için 69 gün, VREfs için 36 gün olduğu tespit edilmiştir. Hastalık şiddetinin mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu, enterokokların sık olarak etken olduğu üriner sistem enfeksiyonlarına, kemik ve yumşak doku enfeksiyonlarına göre bakteriyemilerde mortalitenin %71.4 kadar yüksek olduğu rapor edilmiştir<sup>36</sup>. Hastalığın şiddeti ve komorbiditeler yanında, tedaviye başlama zamanının 48 saati geçmesinin de 30 günlük mortaliteyi üç kat arttırdığı bildirilmiştir. Nozokomiyal VRE

enfeksiyonlarını önlemek için, enfeksiyon kaynağının ve bulaşma yollarının yanı sıra VRE ile kolonize olan hastaların erken teşhisi ve tedavisi çok önemlidir<sup>38</sup>.

Komorbiditeler arasında sık olarak hastaneye yatış gerektiren, özellikle solid ve hematolojik malignitesi olan hastalarda VRE'ye bağlı KDE'ler önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalarda antimikrobiyal ajanların hem terapötik hem de profilaktik amaçlarla sık olarak kullanılmasına bağlı olarak genellikle öncesinde gastrointestinal sistemin kolonizasyonu bulunmaktadır. Bir metaanalizde önceki vankomisin kullanımının 2 kat daha fazla VRE taşıyıcılığı riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>39</sup>. Vankomisin, enterokoklara seçici bir baskı uygulayarak bağırsak mikrobiyomunda VRE'nin baskın olmasına yol açmaktadır. Bu bulgu, febril nötropenisi olan hastalarda yüksek oranlarda vankomisin kullanımı dikkate alındığında endişe vericidir. Maligniteli hastalarda kemoterapi rejimleri ve yetersiz fonksiyonel durum bağırsak mukozasında hasara yol açarak VRE'nin kan dolaşımına translokasyonunu mümkün kılmaktadır. Ek olarak nötropeni, dolaşımdaki patojenlerin yetersiz klirensine sebep olduğu için kolonize hastalarda KDE riskini daha da artırmaktadır. Metaanalizde malignitesi olan hastaların %20'sinde VRE ile kolonizasyonun olduğu ve akut lösemili hastalarda prevalansın daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca kolonize hastaların %13'e varan bir kısmında, yaklaşık 5 haftalık medyan gözlem süresi boyunca VRE'ye bağlı bir KDE geliştirme olasılığının, kolonize olmayan hastalara kıyasla 24 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Son 3 ay içinde vankomisin kullanımı ve hastaneye yatış öyküsünün kolonizasyon oranlarında artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>39-40</sup>. Hematoloji ve onkoloji birimlerinde aktif VRE surveyansının yapılması, ampirik tedavi olarak vankomisin kullanımının yeniden değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Yakın zamanda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda VRE kolonizasyonu ile ilişkili faktörleri araştıran bir çalışmada, prematüritenin, düşük doğum ağırlığının, başka hastanelere başvuru öyküsünün ve yedi günden fazla antibiyotik tedavisi alınmanın VRE kolonizasyonu için anlamlı risk faktörleri olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan hastalarda VRE kolonizasyonunun %42.2 olduğu bildirilmiştir<sup>41</sup>. İstanbul'da yürütülen beş yıllık bir retrospektif çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda VRE rektal kolonizasyon oranının %12, yıllık dağılımın %1.9-30.3 arasında değiştiği, kolonizasyondan sistemik enfeksiyona dönüşümün 9 günlük bir medyan süre ile %3 hastada ortaya çıktığı ve enfeksiyon gelişiminin univaryete analizinde risk faktörlerinin 30 günden uzun süren hospitalizasyon, nekrotizan enterokolit, cerrahi prosedür, ekstremiter drenaj, kolonizasyondan sonra amfoterisin B ve glikopeptid alımı olduğu bildirilmiştir<sup>42</sup>.

İnvaziv VRE enfeksiyonları için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu enfeksiyonların tedavisinde linezolid ile daptomisin tedavilerinin klinik sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, 14 günlük mortalitenin bütün nedenleri arasında daptomisin grubunda yüksek olduğu, lojistik regresyon analizinde linezolid grubunda mortalitenin daha düşük olduğu, yüksek doz daptomisin tedavisinin düşük doz daptomisin tedavisine göre daha iyi klinik sonuç sağladığı, linezolid ve yüksek doz daptomisin tedavisinin düşük doz daptomisin tedavisine göre daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu, ancak linezolidin mortalite için yüksek doz daptomisine üstünlüğünün olmadığı rapor edilmiştir<sup>43</sup>. Vankomisin direnci tek başına mortalite için bağımsız bir risk faktörü iken, sınırlı tedavi seçeneklerinden linezolidin bakteriyostatik etkili olması, daptomisinin konsantrasyon bağımlı bakterisidal olması VRE enfeksiyonlarının tedavisinin güçlüğüne ortaya koymaktadır<sup>44</sup>.

VRE seçimini ve buna bağlı mortaliteyi azaltmak için akılcı antimikrobiyal kullanımı, enfeksiyon önleme ve kontrol programları elimizdeki en büyük silah olarak görünmektedir. Yeterli lojistik ve finansal kaynak sağlanarak kolonize hastaların hızlı bir şekilde tanımlanması ve gerekli önlemlerin alınması yayılımı azaltabilir ve hastane kaynaklı enfeksiyonların kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir<sup>45-46</sup>.

Genel olarak uluslararası uygulanan VRE enfeksiyonlarını kontrol ve önleme stratejileri şu şekilde özetlenebilir<sup>47</sup>;

- Bir VRE enfeksiyon kontrol ve önleme ekibinin oluşturulması ve bu ekibe hızlı raporlamanın sağlanması
- VRE'nin hızlı laboratuvar tanımlaması
- Hızlı ve tekrarlanan hastane çapında taramalar

- Hastaları özel eğitilmiş personel ile gruplara ayırmak: “VRE hastaları”, “VRE hastaları ile temaslı olanlar” ve “VRE'siz hastalar”
- VRE hastalarının ve temaslı hastaların başka birimlere veya başka hastanelere transferlerinin durdurulması
- Taburcu edilmeyi veya transfer edilmeyi bekleyen temaslı hastaların salgın kontrol altına alınana kadar ertelenmesi
- Taburcu edilen VRE hastalarını belirlemek ve yeniden kabul durumunda hastalarla temas kurmak için tıbbi kayıtların işaretleme
- Çevresel taramalar ve temizlik işlerinin artırılması.
- Akılcı antimikrobiyal yönetim

## Sonuç

Son yıllarda VREfm, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* oranları anlamlı şekilde artış eğilimindedir. Antimikrobiyal direnç, ülkeler arasındaki yaygınlığının eşitsizlikleri dikkate alınsa da, dünya çapında milyonlarca insanın sağlığı için önemli bir tehdittir. Yakın zamanda ortaya çıkan COVID-19 pandemisi, ulusal sağlık sistemlerindeki zayıflıkları, eksiklikleri ve ülkeler ile kıtaların birbirine ne kadar bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Bu sebeple, VRE gibi nozokomiyal yayılımın hızlı olduğu yüksek öncelikli öneme sahip AMD ile mücadele için yerelden ulusal boyuta, her ülkenin yol haritalarını belirlemeleri, antimikrobiyal yönetim ve sürveyansa ilişkin uygulanabilir, akılcı programlara ve uluslararası işbirliğine her zamankinden daha fazla ihtiyaç bulunmaktadır.

## Kaynaklar

1. Lebreton F, Manson AL, Saavedra JT, Straub TJ, Earl AM, Gilmore MS. Tracing the Enterococci from Paleozoic Origins to the Hospital. *Cell*. 2017;169:849-61.
2. Ramos S, Silva V, Dapkevicius MdLE, Igrejas G, Poeta P. Enterococci, from Harmless Bacteria to a Pathogen. *Microorganisms*. 2020;8:1118.
3. Zaheer R, Cook SR, Barbieri R, Goji N, Cameron A, Petkau A et al. Surveillance of Enterococcus spp. reveals distinct species and antimicrobial resistance diversity across a One-Health continuum. *Sci Rep*. 2020;10:3937.
4. Marcone GL, Binda E, Berini F, Marinelli F. Old and new glycopeptide antibiotics: from product to gene and back in the post-genomic era. *Biotechnol Adv*. 2018;36:534–54.
5. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Science*. 2020;29:654–69.
6. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, EUCAST Dirençli Olması Beklenen Fenotipler. Available from: <https://www.tmc-online.org/userfiles/file/Diren%C3%A7li-Olmas%C4%B1-Beklenen-Fenotipler-2022.pdf> Accessed: 11 January 2023.
7. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. 2017. Available from; [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_170711.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf) Accessed: 11 January 2023
8. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis*. 2006;42:25-34.
9. Galdes C, Tavares L, Gil S, Oliveria M. Enterococcus Virulence and Resistant Traits Associated with Its Permanence in the Hospital Environment. *Antibiotics*. 2022;11:857.
10. Vimberg V, Zieglerová L, Buriánková K, Branny P, Novotná GB. VanZ Reduces the Binding of Lipoglycopeptide Antibiotics to Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae Cells. *Front Microbiol*. 2020;11:566.
11. Downing MA, Xiong J, Eshaghi A, McGeer A, Patel SN, Johnstone J. Vancomycin-Variable Enterococcal Bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3951-3.
12. Sivertsen A, Pedersen T, Larssen KW, Bergh K, Ronning TG, Radtke A et al. A Silenced vanA Gene Cluster on a Transferable Plasmid Caused an Outbreak of Vancomycin-Variable Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:4119-27.
13. Selim S. Mechanisms of gram-positive vancomycin resistance (Review). *Biomed Rep*. 2022;16:7.
14. World Health Organization Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data> Accessed: 13 January 2023.
15. World Health Organization Regional Office for Europe. Antimicrobial Resistance Map. Available from: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/WHO-AMR-Dashboard/?\\_ga=2.172166563.1827800992.1668654440-1324205868.1668654440](https://worldhealthorg.shinyapps.io/WHO-AMR-Dashboard/?_ga=2.172166563.1827800992.1668654440-1324205868.1668654440) Accessed: 13 January 2023.

16. Purohit G, Gaiind R, Dawar R, Verma PK, Aggarwal KC, Sardana R et al. Characterization of Vancomycin Resistant Enterococci in Hospitalized Patients and Role of Gut Colonization. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:DC01-DC05.
17. Sun HL, Liu C, Zhang JJ, Zhou YM, Xu YC. Molecular characterization of vancomycin-resistant enterococci isolated from a hospital in Beijing, China. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52:433-42.
18. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Summary of the Latest Data on Antibiotic Resistance in the European Union. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016.pdf>. Accessed: 23 January 2023.
19. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12:1221-36.
20. Hammerum AM, Baig S, Kamel Y, Roer L, Pinholt M, Gumpert H et al. Emergence of vanA *Enterococcus faecium* in Denmark, 2005-15. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:2184-90.
21. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/vre-508.pdf> Accessed: 25 January 2023.
22. Guzman Prieto AM, van Schaik W, Rogers MRC, Coque TM, Baquero F, Corander J et al. Global emergence and dissemination of enterococci as nosocomial pathogens: attack of the clones? *Front Microbiol.* 2016;7:1-15.
23. Gozalan A, Coskun-Ari FF, Ozdem B, Unaldi O, Celikbilek N, Kirca F et al. Molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains isolated from carriage and clinical samples in a tertiary hospital, Turkey. *J Med Microbiol.* 2015;64:759-66.
24. Arslan U, Demir E, Oryaşın E, Türk Dağı H, Tuncer I, Fındık D et al. Kan kültürlerinden izole edilen vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşlarının MLST tipleri [MLST types of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains isolated from blood cultures]. *Mikrobiyol Bul.* 2013;47:432-41.
25. Asgin N, Otlu B. Antibiotic Resistance and Molecular Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci in a Tertiary Care Hospital in Turkey. *Infect Drug Resist.* 2020;13:191-8.
26. Coşkun FA, Mumcuoğlu I, Aksu N, Karahan ZC, Us E, Tekeli FA et al. Bir Devlet Hastanesinde Vankomisine Dirençli Enterokok Suşlarının Fenotipik ve Genotipik Olarak Değerlendirilmesi: İlk vanB-Pozitif *Enterococcus faecium* İzolatları [Phenotypic and genotypic traits of vancomycin-resistant enterococci in a public hospital: the first vanB-positive *Enterococcus faecium* isolates]. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46:276-82.
27. Cekin Y, Erman Daloğlu A, Oğünç D, Ozhak Baysan B, Dağlar D, Inan D et al. Evaluation of vancomycin resistance 3 multiplexed PCR assay for detection of vancomycin-resistant enterococci from rectal swabs. *Ann Lab Med.* 2013;33:326-30.
28. Uludağ Altun H, Ataman Hatipoğlu C, Bulut C, Eser OK, Demiröz AP. Vankomisine dirençli enterokokların surveiansında GeneXpert® vanA/vanB PCR sistemi ile kültür yönteminin karşılaştırılması [Comparison of GeneXpert® vanA/vanB PCR system and culture methods in the surveillance of vancomycin-resistant enterococci]. *Mikrobiyol Bul.* 2014;48:538-44.
29. Devrim F, Gülfidan G, Gözmen S, Demirağ B, Oymak Y, Yaman Y et al. Comparison of the BD GeneOhm VanR assay and a chromogenic agar-based culture method in screening for vancomycin-resistant enterococci in rectal specimens of pediatric hematology-oncology patients. *Turk J Pediatr.* 2015;57:161-6.
30. Akman N, Sağiroğlu P, Atalay A. Süt Çocukluğu Dönemi Kan Dolaşımı Enfeksiyon Etkenlerinin ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Araştırılması. *Abant Med J.* 2021;10:369-79.
31. Sakin F, Aslantaş Ö, Bağcı F. Molecular Characterization of Vancomycin Resistant *Enterococcus faecium* Isolates from Patients Admitted to Intensive Care Unit in Hatay State Hospital. *J Turk Soc Intens Care.* 2019;17:204-8.
32. Billington EO, Phang SH, Gregson DB, Pitout JD, Ross T, Church DL et al. Incidence, risk factors, and outcomes for *Enterococcus* spp. blood stream infections: a population-based study. *Int J Infect Dis.* 2014;26:76-82.
33. Fox E, Ha D, Bounthavong M, Meng L, Mui E, Holubar M et al. Risk factors and outcomes associated with persistent vancomycin resistant Enterococcal Bacteremia. *BMC Infect Dis.* 2022;22:855.
34. Contreras GA, Munita JM, Simar S, Luterbach C, Dinh AQ, Rydell K et al. Contemporary Clinical and Molecular Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia: A Prospective Multicenter Cohort Study (VENOUS I). *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofab616.
35. Ye JJ, Shie SS, Cheng CW, Yang JH, Huang PY, Wu, TS et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018;51:705-16.
36. Hemapanpaioa J, Changpradub D, Thunyaharn S, Santimaleeworagun W. Does Vancomycin Resistance Increase Mortality? Clinical Outcomes and Predictive Factors for Mortality in Patients with *Enterococcus faecium* Infections. *Antibiotics (Basel).* 2021;10:105.
37. Jiang HL, Zhou Z, Wang LS, Fang Y, Li YH, Chu CI. The Risk Factors, Costs, and Survival Analysis of Invasive VRE Infections at a Medical Center in Eastern Taiwan. *Int J Infect Dis.* 2017;54:18-24.
38. Zasowski EJ, Claeys KC, Lagnf MA, Davis SL, Rybak MJ. Time Is of the Essence: The Impact of Delayed Antibiotic Therapy on Patient Outcomes in Hospital-Onset Enterococcal Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1242-50.
39. Alevizakos M, Gaitanidis A, Nasioudis D, Tori K, Flokas ME, Mylonakis E. Colonization With Vancomycin-Resistant Enterococci and Risk for Bloodstream Infection Among Patients With Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2016;4:ofw246.
40. Janjusevic A, Cirkovic I, Minic R, Stevanovic G, Soldatovic I, Mihaljevic B. Predictors of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* spp. Intestinal Carriage among High-Risk Patients in University Hospitals in Serbia. *Antibiotics (Basel).* 2022;11:1228.
41. Farhadi R, Saffar MJ, Monfared FT, Larijani LV, Kenari SA, Charati JY. Prevalence, risk factors, and molecular analysis of vancomycin-resistant Enterococci colonization in a referral neonatal intensive care unit: a prospective study in northern Iran. *JGAR.* 2022;30:474-79.



42. Akturk H, Sutcu M, Somer A, Acar M, Akgun Karapınar B, Aydın D et al. Vancomycin-resistant enterococci colonization in a neonatal intensive care unit: who will be infected? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016;21:3478-82.
43. Chuang YC, Lin HY, Chen PY, Lin CY, Wang JT, Chang SC. Daptomycin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: implications of daptomycin dose. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:890.E1-890.E7.
44. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, Adomako K, Lam F, Robertson J. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:26-35.
45. Hertz FB, Nielsen KL, Olsen MH, Ebdrup SR, Nielsen C, Kirkby NS, Frimodt-Møller N, Møller K. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: should we screen on admission? *APMIS*. 2022;130:657-60.
46. van Dijk MD, Voor In 't Holt AF, Alp E, Hell M, Petrosillo N, Presterl E et al; ESCMID Study Group for Nosocomial Infections (ESGNI). Infection prevention and control policies in hospitals and prevalence of highly resistant microorganisms: an international comparative study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11:152.
47. Saito N, Kitazawa J, Horiuchi H, Yamamoto T, Kimura M, Inoue F, et al Interhospital transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Aomori, Japan. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11:99.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Hatice Hale Gümüş  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Adana, Turkey  
e-mail: [hhgumus@cu.edu.tr](mailto:hhgumus@cu.edu.tr)

**Geliş tarihi/ Received:** 02.02.2023

**Kabul tarihi/Accepted:** 24.03.2023